

10/519134

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 06 AUG 2003

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen:

102 30 604.4

Anmeldetag:

8. Juli 2002

Anmelder/Inhaber:

Bayer AG, Leverkusen/DE

Bezeichnung:

Heterocyclisch substituierte Imidazotriazine

IPC:

C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 23. April 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

HdB

BEST AVAILABLE COPY

Heterocyclisch substituierte Imidazotriazine

Die Erfindung betrifft neue heterocyclisch substituierte Imidazotriazine, Verfahren zu
5 ihrer Herstellung, und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur
Behandlung und/oder Prophylaxe von Krebs und neurodegenerativen Erkrankungen,
insbesondere der Parkinsonschen Krankheit.

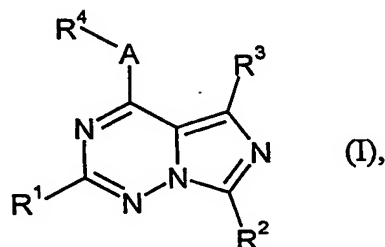
Die cyclischen Nucleotide cGMP und cAMP gehören zu den wichtigsten intra-
10 zellulären Botenstoffen. Bei der Regulation der Konzentrationen von cGMP und
cAMP spielen Phosphodiesterasen (PDEs) eine wesentliche Rolle. Bisher sind 11
Phosphodiesterase-Isoenzymgruppen bekannt (PDE 1 – 7: Beavo et al. *Mol. Pharma-*
col. 1994, 399-405; PDE 8 - 10: Soderling und Beavo *Curr. Opin. Cell Biol.* 2000,
12, 174-179; PDE 11: Fawcett et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2000, 97,
15 3702-3707).

Die PDE 10A hydrolysiert sowohl cAMP als auch cGMP (Fujishige *J. Biol. Chem.*
1999, 274, 18438-18445). Transkribierte PDE 10A wurde vor allem in den Putamen-
und Caudate Nucleus-Regionen des Gehirns sowie in Schilddrüsen- und Hoden-
20 gewebe identifiziert. Im Vergleich zu normalem Gewebe wird die PDE 10A-mRNA
außerdem verstärkt in bestimmten Tumorgeweben, wie beispielsweise in Geweben
von Brust-, Leber-, Colon- und Lungentumoren exprimiert.

Die Synthese von 4-Amino-2,5-diphenyl-7-methylthio-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]tria-
25 zinen ist aus *Synthesis* 1989, 843-847 bekannt.

Im US 3,941,785 werden 2-Amino-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazine als PDE-Inhibi-
toren mit spasmolytischer Wirkung zur Behandlung von Asthma, Bronchitis,
chronischem Herzversagen sowie Hauterkrankungen beschrieben.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel



in welcher

5

R^1 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, das mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Oxo, Halogen, Carbamoyl, Cyano, Hydroxy, (C₁-C₆-Alkyl)carbonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy und -NR⁵R⁶ substituiert sein kann,

10

wobei

R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für C₁-C₆-Alkyl oder

15

R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5 bis 8-gliedrigen Heterocyclus, der gegebenenfalls mit C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Hydroxyalkyl substituiert ist,

R^2 C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₄-Cycloalkyl,

20

R^3 Methyl,

A Sauerstoff oder NH,

25

und

R⁴ C₆-C₁₀-Aryl, das mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Halogen, Formyl, Carboxyl, Carbamoyl, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluoromethoxy, Nitro, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, 1,3-Dioxa-propan-1,3-diyl, C₁-C₆-Alkylthio und -NR⁷R⁸ substituiert sein kann,

worin

R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkylcarbonyl,

bedeuten,

sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie
5 beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dehydroabietylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

10 Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

15 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

20 C₁-C₆-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

25 C₁-C₆-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

30 (C₁-C₆-Alkyl)carbonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylcarbonylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl,

Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl, Isobutylcarbonyl, Pentylcarbonyl und Hexylcarbonyl.

5 C₁-C₆-Alkylthio steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylthioest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, tert.-Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio.

10 C₆-C₁₀-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Phenyl und Naphthyl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor, Brom, besonders bevorzugt Fluor und Chlor.

15 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringatomen und bis zu 5 Heteroatomen ausgewählt aus der Reihe S, O und/oder N. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroaryle mit bis zu 4 Heteroatomen. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Heteroatom gebunden sein. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl, Isochinolinyl.

20 5 bis 8-gliedriger Heterocyclus steht für einen mono- oder polycyclischen, heterocyclischen Rest mit 5 bis 8 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise 2 Heteroatomen bzw. Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂, wobei mindestens eines der Heteroatomen bzw. Heterogruppen ein Stickstoffatom ist. 5- bis 7-gliedriges Heterocycl ist bevorzugt. Mono- oder bicyclisches Heterocycl ist bevorzugt. Besonders bevorzugt ist monocyclisches Heterocycl. Als Heteroatome sind O, N und S bevorzugt. Die Heterocycl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein.

25 Gesättigte Heterocycl-Reste sind bevorzugt. Besonders bevorzugt ist 5- bis 7-gliedriges, monocyclisches gesättigtes Heterocycl mit bis zu zwei Heteroatomen

30

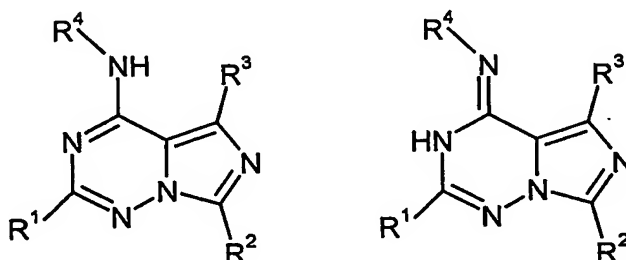
aus der Reihe O, N und S. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Pyrrolinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Perhydroazepinyl.

C₃-C₄-Cycloalkyl steht für monocyclisches Cycloalkyl, z.B. Cyclopropyl und Cyclobutyl.

C₁-C₆-Hydroxyalkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Hydroxyalkylarest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Hydroxymethyl, 1- oder 2-Hydroxyethyl, 1-, 2- oder 3-n-Hydroxypropyl, 1- oder 2-Hydroxyisopropyl, 1-Hydroxy-tert.butyl, 1-, 2-, 3-, 4- oder 5-n-Hydroxypentyl und 1-, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-n-Hydroxyhexyl.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls substituiert sind, ist, soweit nicht anders spezifiziert, eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten bevorzugt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Tautomere vorliegen, wie im Folgenden beispielhaft für A = NH gezeigt wird:



Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

in welcher

R¹ 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, das mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Oxo, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy und -NR⁵R⁶ substituiert sein kann,

5 wobei

R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl oder

10 R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5 bis 8-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls mit C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Hydroxyalkyl substituiert ist,

R² C₁-C₆-Alkyl,

15 R³ Methyl,

A Sauerstoff oder NH,

und

20

R⁴ Phenyl, das mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Halogen, C₁-C₆-Alkyl und C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein kann, bedeuten

25 sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

in welcher

30

R¹ 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, das mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Oxo, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy und -NR⁵R⁶ substituiert sein kann,

5 wobei R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl oder

R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5 bis 8-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls mit C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Hydroxyalkyl substituiert ist, bedeuten und

10

R², R³, R⁴ und A die obengenannten Bedeutungen haben

sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

15 Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

in welcher

20 R¹ für Thieryl, Furyl, Thiazolyl oder Pyridyl steht, die jeweils mit bis zu 2 unabhängig voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Oxo, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy und -NR⁵R⁶ substituiert sein können,

wobei R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl oder

25 R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5 bis 8-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls mit C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Hydroxyalkyl substituiert ist, bedeuten und

R², R³, R⁴ und A die obengenannten Bedeutungen haben

30

sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

in welcher

5

R^1 meta-Pyridyl, das mit bis zu 2 unabhängig voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Oxo, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy und $-NR^5R^6$ substituiert sein kann,

10

wobei R^5 und R^6 unabhängig voneinander C_1 - C_6 -Alkyl oder

R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5 bis 8-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls mit C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Hydroxyalkyl substituiert ist, bedeuten und

15

R^2 , R^3 , R^4 und A die obengenannten Bedeutungen haben

sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

20

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

in welcher

R^2 C_1 - C_6 -Alkyl bedeutet und

25

R^1 , R^3 , R^4 und A die obengenannten Bedeutungen haben sowie deren Salze, Solvate sowie Solvate der Salze.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

30

in welcher

R^4 Phenyl, das mit bis zu 3 C_1 - C_6 -Alkoxyresten substituiert sein kann, bedeutet und

5 R^1 , R^2 , R^3 und A die obengenannten Bedeutungen haben

sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

10

in welcher

R^4 3,4,5-Trimethoxyphenyl bedeutet und

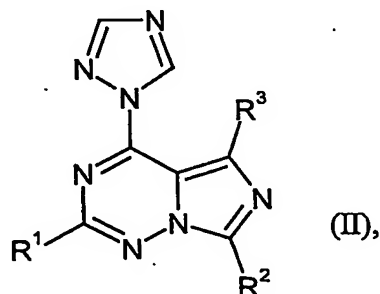
15

R^1 , R^2 , R^3 und A die obengenannten Bedeutungen haben

sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, wonach man Verbindungen der Formel

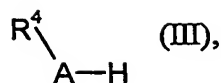
20



in welcher R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

25

mit Verbindungen der Formel



in welcher R^4 und A die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

5

zu Verbindungen der Formel (I) umgesetzt und diese gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umgesetzt.

10

Die Umsetzung erfolgt in inerten Lösungsmitteln oder ohne Lösungsmittel in der Schmelze, gegebenenfalls in Gegenwart von Base und/oder Hilfsreagenzien, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20°C bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

15

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, Nitroalkane wie Nitromethan, Carbonsäureester wie Ethylacetat, Carbonsäureamide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid, Alkylnitrile wie Acetonitril oder Heteroaromaten wie Pyridin, bevorzugt Pyridin, Glykoldimethylether, Diethylenglykoldimethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylsulfoxid; bevorzugt ist auch eine Reaktion ohne

25

Lösungsmittel in der Schmelze.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, Alkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat oder

30

Kalium-tert.-butylat, Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid,

Lithiumdiisopropylamid, metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium, Alkalihydride wie Natriumhydrid, organische Amine wie DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Natriumhydrid, Triethylamin, Kalium-tert.-butylat oder DBU.

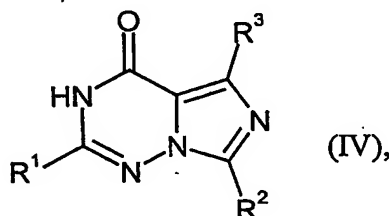
5

Hilfsreagenzien sind beispielsweise Kaliumfluorid oder Dimethylaminopyridin oder/und Kronenether, bevorzugt 15-Krone-5, 18-Krone-8 oder 12-Krone-4.

10

Die Verbindungen (III) sind bekannt oder lassen sich analog bekannter Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Zur Herstellung der Verbindungen (II) können Verbindungen der Formel



15

in welcher

R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

20

mit 1,2,4-Triazol in Gegenwart eines Chlorierungsmittels, bevorzugt Phosphoroxychlorid, Phosphorpentachlorid, Sulfurylchlorid und/oder Thionylchlorid, umgesetzt werden.

25

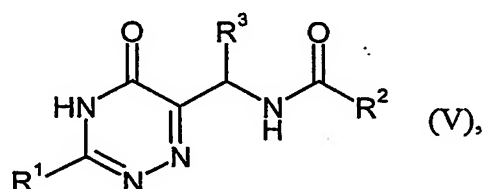
Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -20°C bis 20°C bei Normaldruck (vgl. z.B. Knutsen et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1985, 621-630; A. Kraszewski, J. Stawinski, *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 2935).

Bevorzugte inerte Lösungsmittel sind Pyridin, Trichlormethan, Diethylphenylamin, Dioxan oder Acetonitril.

Bevorzugt Basen sind Triethylamin, Pyridin oder Diethylphenylamin.

5

Zur Herstellung der Verbindungen (IV) können Verbindungen der Formel



in welcher

10

R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

mit geeigneten Dehydratisierungsreagenzien (z.B. Lewis-Säuren), bevorzugt Phosphoroxychlorid, Phosphorpentoxid, Polyphosphorsäure oder Methylsulfonsäurechlorid umgesetzt werden.

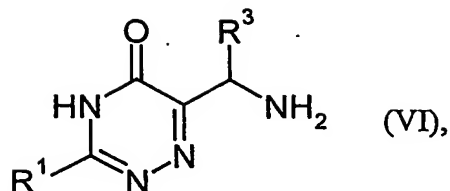
15

Die Umsetzung kann in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 40 bis 80°C bei Normaldruck erfolgen (vgl. z.B. Charles et al. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1980, 1139).

20

Als inertes Lösungsmittel ist 1,2-Dichlorethan bevorzugt.

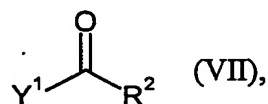
Zur Herstellung der Verbindungen (V) können Verbindungen der Formel



oder deren Salze, z.B. Hydrochlorid-Salze, in welcher R^1 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

5

mit Verbindungen der Formel



10

in welcher R^2 die oben angegebene Bedeutung aufweist und

Y^1 für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, oder Hydroxy steht, umgesetzt werden.

15

Falls Y^1 für Halogen steht, kann die Umsetzung in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C bei Normaldruck erfolgen.

Als inerte Lösungsmittel sind Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid bevorzugt.

20

Als Base ist Triethylamin bevorzugt.

25

Falls Y^1 für Hydroxy steht, kann die Umsetzung in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base und/oder Kondensationsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20°C bis 50°C bei Normaldruck erfolgen.

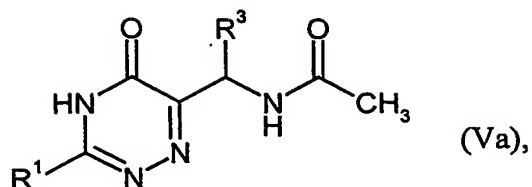
Kondensationsmittel sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid), Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, Propanphosphonsäureanhydrid oder Isobutylchloroformat oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyl-oxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU) oder 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU) oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP) oder Mischungen aus diesen Verbindungen.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonat, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine, z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

Besonders bevorzugt sind die Kombination von N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), sowie die Kombination von Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat (BOP) und Triethylamin.

Die Verbindungen (VII) sind bekannt oder lassen sich analog bekannter Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Zur Herstellung der Verbindungen (VI) können Verbindungen der Formel



in welcher R^1 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

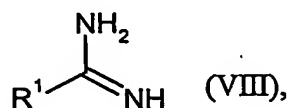
5 mit einer Säure umgesetzt werden.

Die Umsetzung kann in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20°C bis 100°C bei Normaldruck erfolgen.

10 Neben den bereits erwähnte inerten Lösungsmitteln können bei dieser Reaktion Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, bevorzugt Methanol oder Ethanol, verwendet werden.

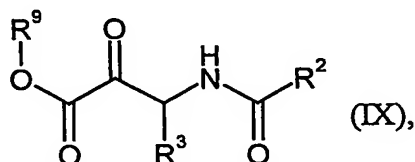
15 Säuren sind beispielsweise organische Säuren wie Essigsäure und Trifluoressigsäure oder anorganische Säuren wie Schwefelsäure, Chlorwasserstoff und Bromwasserstoff oder deren Gemische gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser; besonders bevorzugt ist Chlorwasserstoff oder Chlorwasserstoff/Wasser.

20 In einem alternativen Verfahren können zur Herstellung der Verbindungen (V) Verbindungen der Formel



oder deren Salze, z.B. Hydrochlorid- oder Hydrobromid-Salze,

in welcher R^1 die oben angegebene Bedeutung aufweist, in der ersten Stufe mit Hydrazin und das resultierende Reaktionsprodukt in einer zweiten Stufe mit Verbindungen der Formel



5

in welcher

R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen und

10

R^9 für (C_1-C_4) -Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, steht, umgesetzt werden.

Die Umsetzung der ersten Stufe kann in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -10°C bis 50°C bei Normaldruck erfolgen (vgl. z.B. K.M. Doyle, F. Kurzer, *Synthesis* 1974, 583).

15

Die Umsetzung der zweiten Stufe kann in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20 bis 120°C bei Normaldruck erfolgen.

20

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Carbonsäureamide wie Dimethylformamid oder Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid; bevorzugt sind Methanol oder Ethanol.

25

Die Verbindungen (Va) können unter Verwendung von Verbindungen (VIII) und Verbindungen (IX),

in welcher R^2 für Methyl steht, unter den gleichen Bedingungen wie die Verbindungen (V) hergestellt werden.

Zur Herstellung der Verbindungen (VIII) können Verbindungen der Formel



5

in welcher R^1 die oben angegebene Bedeutung aufweist und

Y^2 für Alkoxycarbonyl, bevorzugt Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl, oder Cyano steht,

10

mit Trimethylaluminium umgesetzt werden.

Bevorzugt kann die Umsetzung in geradkettigen Kohlenwasserstoffen, z. B. Hexan als inertem Lösungsmittel und unter Zugabe von Ammoniumsalzen wie Ammoniumchlorid erfolgen.

15

Die Umsetzung kann in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von zunächst bei -20°C und anschließend bei 20°C bis 80°C bei Normaldruck erfolgen (vgl. z.B. für Cyano: R.S. Garigipati, *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 1969-1972; für Alkoxycarbonyl: H. Gielen, C. Alonso-Alija, M. Hendrix, U. Niewöhner, D. Schauss, *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 419-421).

20

Als inertes Lösungsmittel ist bevorzugt Toluol.

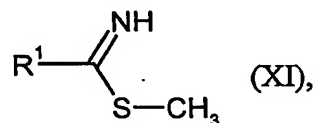
Falls Y^2 für Cyano steht, kann die Umsetzung in einem alternativen Verfahren mit Ammoniumbromid oder -chlorid und gasförmigem Ammoniak bei 140°C bis 150°C im Autoklaven oder mit Lithium-bis(trimethylsilyl)amin und Chlorwasserstoff in Diethylether erfolgen (vgl. R.T. Boéré, et al., *J. Organomet. Chem.* 1987, 331, 161-167).

30

Die Verbindungen (X) sind bekannt oder lassen sich analog bekannter Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Anstelle der Verbindungen (VIII) können auch Verbindungen der Formel

5



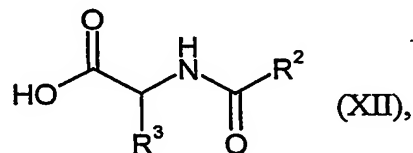
in welcher R^1 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

10

eingesetzt werden. Die Verbindungen (XI) können nach K.M. Doyle, F. Kurzer, *Synthesis* 1974, 583 hergestellt werden.

Zur Herstellung der Verbindungen (IX) können Verbindungen der Formel

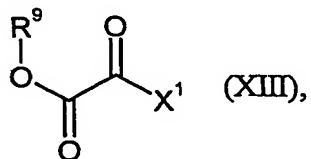
15



in welcher R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

mit Verbindungen der Formel

20



in welcher

R^9 die oben angegebene Bedeutung aufweist und

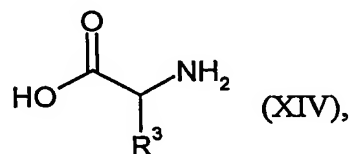
X^1 für Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, steht, umgesetzt werden.

- 5 Die Umsetzung kann in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart von Base und/oder eines Katalysators wie Dimethylaminopyridin, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20 bis 80°C bei Normaldruck erfolgen (vgl. z.B. Charles, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1980, 1139).

- 10 Bevorzugte inerte Lösungsmittel sind Tetrahydrofuran oder Diethylether.

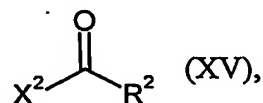
Die Verbindungen (XIII) sind bekannt oder lassen sich analog bekannter Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

- 15 Zur Herstellung der Verbindungen (XII) können Verbindungen der Formel



in welcher R^3 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

- 20 mit Verbindungen der Formel



in welcher

- 25 R^2 die oben angegebene Bedeutung aufweist und

X^2 für Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, steht, umgesetzt werden.

Die Umsetzung kann in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base und Trimethylsilylchlorid, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -10 bis 60°C bei Normaldruck erfolgen.

5

Bevorzugtes inertes Lösungsmittel ist Methylenchlorid.

10

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, gegebenenfalls in einer Mischung mit Wasser, Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, Alkalialkolate wie Kalium-tert.-butylat, oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid, Lithiumdiisopropylamid, organische Amine wie DBU, Triethylamin, Pyridin, Piperidin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Triethylamin, Natrium- oder Kaliumhydroxid in einer Mischung mit Wasser.

15

Die Verbindungen (XIV) und (XV) sind bekannt oder lassen sich analog bekannter Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

20

Für die Synthesen von Zwischenprodukten für die Herstellung der Verbindungen (I) finden gegebenenfalls auch die in WO 99/24433 und EP-A-1 092 719 beschriebenen Methoden Verwendung.

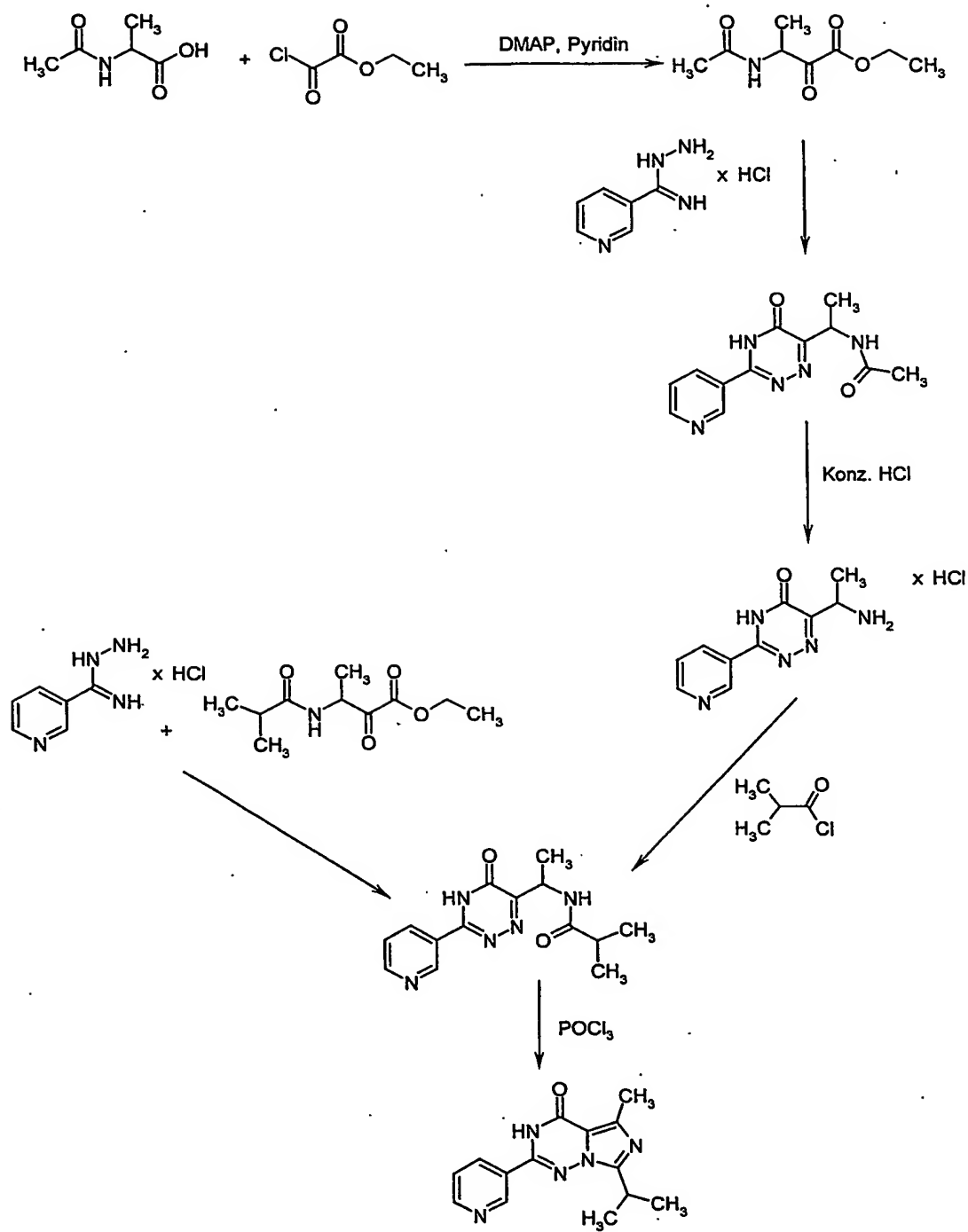
25

Funktionelle Gruppen werden gegebenenfalls während der Synthesen durch Schutzgruppen geschützt, die anschließend wieder abgespalten werden können (vgl. z.B. T.W. Greene, P. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2.Aufl., Wiley; New York, 1991).

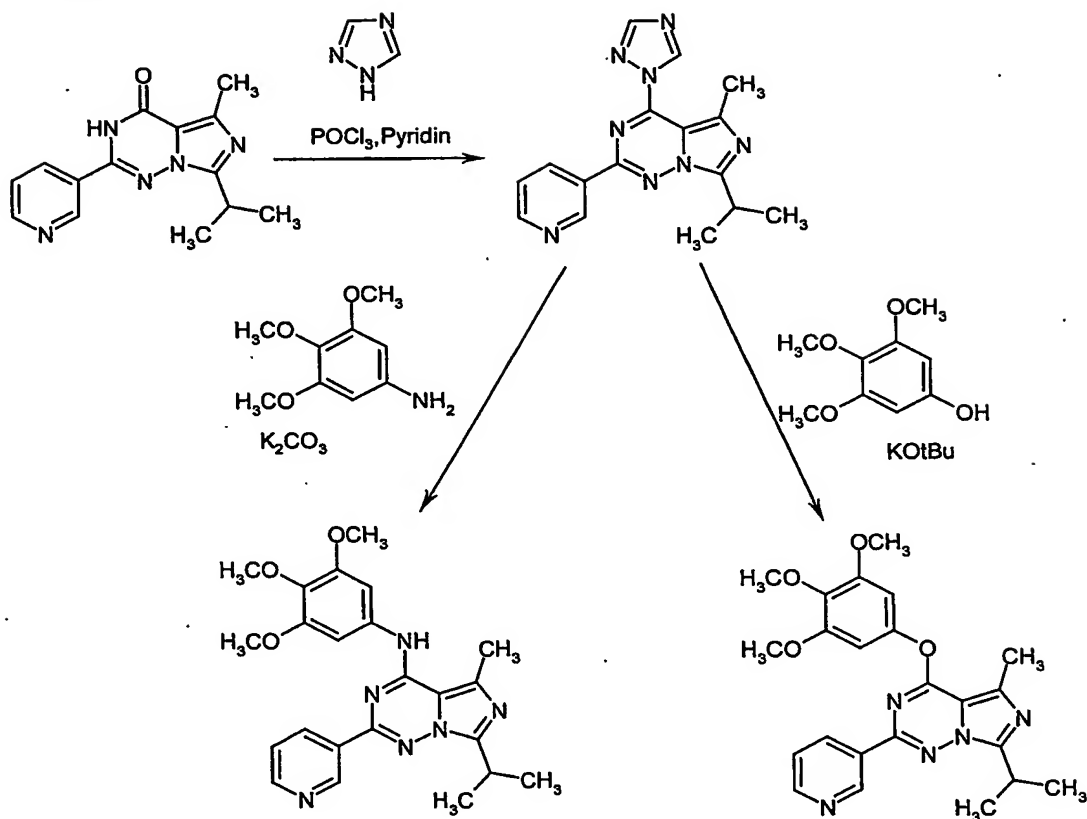
30

Die oben beschriebenen Verfahren können durch die folgenden Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

Schema 1:



Schema 2:



Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum. Sie zeichnen sich als PDE 10A-Inhibitoren aus.

Es konnte erstmals eine selektive PDE 10A-Inhibition in Tiermodellen gezeigt werden, die einen Zusammenhang zwischen PDE 10A-Inhibitoren und der Parkinson'sche Krankheit herstellt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prävention der Parkinson'schen Erkrankung und von Krebs eingesetzt werden.

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann mit folgenden biologischen Assays gezeigt werden:

In vitro Enzym-Inhibitionstests:

5

Inhibition der PDE 10A

10

15

PDE 10A (WO 01/29 199, Fig. 1A) wird in Sf9 Insektenzellen (Invitrogen, Carlsbad, CA) mit Hilfe des Bac-to-Bac™ Baculovirus Expressionssystems von Life Technologies (Gaithersburg, MD) rekombinant in voller Länge exprimiert. 48 h nach der Infektion werden die Zellen geerntet und in 20 mL (pro 1L Kultur) Lysispuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 50 mM NaCl, 1 mM MgCl₂, 1.5 mM EDTA, 10% Glycerin plus 20 µL Protease Inhibitor Cocktail Set III [CalBiochem, La Jolla, CA USA]) suspendiert. Die Zellen werden bei 4°C für 1 Minute mit Ultraschall behandelt und anschließend für 30 Minuten bei 4°C mit 10000 Upm zentrifugiert. Der Überstand (PDE 10A Präparat) wurde gesammelt und bei -20°C aufbewahrt.

20

25

30

Die Testsubstanzen werden zur Bestimmung ihrer *in vitro* Wirkung an PDE 10A in 100% DMSO aufgelöst und seriell verdünnt. Typischerweise werden Verdünnungsreihen von 200 µM bis 1.6 µM hergestellt (resultierende Endkonzentrationen im Test: 4 µM bis 0.032 µM). Jeweils 2 µL der verdünnten Substanzlösungen werden in die Vertiefungen von Mikrotiterplatten (Isoplate; Wallac Inc., Atlanta, GA) vorgelegt. Anschließend werden 50 µL einer Verdünnung des oben beschriebenen PDE 10A Präparates hinzugefügt. Die Verdünnung des PDE 10A Präparates wird so gewählt, dass während der späteren Inkubation weniger als 70% des Substrates umgesetzt wird (typische Verdünnung: 1: 10000; Verdünnungspuffer: 50 mM Tris/HCl pH 7.5, 8.3 mM MgCl₂, 1.7 mM EDTA, 0.2% BSA). Das Substrat, [5',8-³H] Adenosin-3',5'-cyclic-phosphat (1 µCi/µL; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) wird 1:2000 mit Assaypuffer (50 mM Tris/HCl pH 7.5, 8.3 mM MgCl₂, 1.7 mM EDTA) auf eine Konzentration von 0.0005 µCi/µL verdünnt. Durch Zugabe von 50 µL (0.025 µCi) des verdünnten Substrates wird die Enzymreaktion

5 schließlich gestartet. Die Testansätze werden für 60 min bei 20 °C inkubiert und die Reaktion durch Zugabe von 25 µL einer Suspension mit 18 mg/mL Yttrium Scintillation Proximity Beads (Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ.) gestoppt. Die Mikrotiterplatten werden mit einer Folie versiegelt und für 60 min bei 20°C stehen-

5 gelassen. Anschließend werden die Platten für 30 s pro Vertiefung in einem Micro-beta Szintillationzähler (Wallac Inc., Atlanta, GA) vermessen. IC₅₀-Werte werden anhand der graphischen Auftragung der Substanzkonzentration gegen die prozentuale Inhibition bestimmt.

10 Die PDE 10A-inhibierende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen mögen folgende Beispiele zeigen:

Beispiel	IC ₅₀ [nM]
9	38
10	8
12	93
14	150
16	30

Inhibition der PDEs 1 – 5, 7 – 9 und 11

15 Rekombinante PDE 1C (GenBank/EMBL Accession Number: NM_005020, Loughney et al. *J. Biol. Chem.* 1996 271, 796-806), PDE 2A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_002599, Rosman et al. *Gene* 1997 191, 89-95), PDE3B (GenBank/EMBL Accession Number: NM_000922, Miki et al. *Genomics* 1996 36,

20 476-485), PDE 4B (GenBank/EMBL Accession Number: NM_002600, Obernolte et al. *Gene*. 1993 129, 239-247), PDE 5A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_001083, Loughney et al. *Gene* 1998 216, 139-147), PDE 7B (GenBank/EMBL Accession Number: NM_018945, Hetman et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2000 97, 472-476), PDE 8A (GenBank/EMBL Accession Number: AF_056490, Fisher et

25 al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998 246, 570-577), PDE 9A (GenBank/EMBL

Accession Number: NM_002606, Fisher et al. *J. Biol. Chem.* 1998 273, 15559-15564), PDE 11A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_016953, Fawcett et al. *Proc. Natl. Acad. Sci* 2000 97, 3702-3707) wurden mit Hilfe des pFASTBAC Baculovirus Expressionssystems (GibcoBRL) in Sf9 Zellen exprimiert.

5

10

Die *in vitro* Wirkung von Testsubstanzen an rekombinanter PDE 3B, PDE 4B, PDE 7B, PDE 8A und PDE 11A wird nach dem oben für PDE 10A beschriebenen Testprotokoll bestimmt. Für die Bestimmung einer entsprechenden Wirkung an rekombinanter PDE 1C, PDE 2A, PDE5A und PDE 9A wird das Protokoll wie folgt angepaßt: Bei PDE 1C werden zusätzlich Calmodulin (10^{-7} M) und CaCl_2 (3 mM) zum Reaktionsansatz gegeben. PDE 2A wird im Test durch Zugabe von cGMP (1 μM) stimuliert und mit einer BSA Konzentration von 0,01 % getestet. Für PDE 5A und PDE 9A wird als Substrat [$8\text{-}^3\text{H}$] cGMP (Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) eingesetzt.

15

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der Parkinson'schen Krankheit kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

Haloperidol-Katalepsie der Ratte

20

25

30

Das Neuroleptikum Haloperidol ist ein hochaffiner Antagonist am Dopamin D2-Rezeptor. Bei Menschen und Tieren bewirkt die Gabe einer höheren Dosis Haloperidol eine transiente Blockade der dopaminergen Neurotransmission. Diese Blockade führt zu einer Störung der extrapyramidalen Motorik, der sogenannten Katalepsie, bei der eine vorgegebene Haltung länger beibehalten wird als normal. Die durch Neuroleptika induzierte Katalepsie bei Tieren wird allgemein als Modell für die Bewegungsarmut und Rigidität bei Parkinson-Patienten angesehen (Elliott et al., *J Neural Transm [P-D Sect]* 1990;2:79-89). Die Zeit, die ein Tier benötigt, um eine vorgegebene Position zu verändern, wird als Index für den Grad der Katalepsie verwendet (Sanberg et al., *Behav. Neurosci.* 1988;102:748-59).

In den Katalepsie-Experimenten werden männliche Ratten zufällig auf Gruppen verteilt, denen entweder Vehikel oder unterschiedliche Dosierungen der zu testenden Verbindungen appliziert werden. Jede Ratte erhält eine intraperitoneale Injektion von 1.5 mg/kg Haloperidol. Das kataleptische Verhalten der Tiere wird 120 min nach der Haloperidol-Gabe registriert. Die zu prüfenden Verbindungen werden den Ratten in einem solchen zeitlichen Abstand vor dem Katalepsietest appliziert, dass zum Zeitpunkt des Verhaltenstests die maximale Plasmakonzentration erreicht ist.

Für die Messung des kataleptischen Verhaltens wird das Tier mit beiden Vorderpfoten auf einen Holzblock von 9 x 5.5 x 5.5 cm Höhe x Tiefe x Breite gelegt. Die Zeit, die ein Tier benötigt, um beide Pfoten vom Holzblock zu nehmen, wird als Katalepsie-Dauer registriert. Nach 180 sec werden die Tiere vom Block genommen.

6-Hydroxydopamine (6-OH-DA)-Läsion an der Ratte

Die Degeneration der dopaminergen nigrostriatalen und striatopallidalen Neurotransmission stellt das Hauptkennzeichen der Parkinson'schen Erkrankung dar. Das Krankheitsbild der Parkinson'schen Erkrankung kann zu großen Teilen in einem Tiermodell simuliert werden, bei dem Ratten das Neurotoxin 6-OH-DA intracerebral injiziert wird.

Für die beschriebenen Experimente werden männliche Ratten (Harlan Winkelmann, Deutschland; Gewicht zu Versuchsbeginn: 180 - 200 g) unter kontrollierten Bedingungen (Luftfeuchtigkeit, Temperatur) und einem 12 Stunden Hell-Dunkelzyklus gehalten. Die Tiere haben - sofern sie sich nicht in einem Experiment befinden - freien Zugang zu Wasser und Futter.

Den Tieren werden am Operationstag 30 Minuten vor der Läsion Pargyline (Sigma, St. Louis, MO, USA; 50 mg/kg i.p.) und Desmethylimipramin-Hydrochlorid (Sigma; 25 mg/kg i.p.) verabreicht, um den Metabolismus von 6-Hydroxydopamin zu unterbinden, bzw. um die Aufnahme von 6-Hydroxydopamin in noradrenerge Struk-

turen zu verhindern. Nach dem Einleiten der Narkose durch Natriumpentobarbital (50 mg/kg i.p.) werden die Versuchstiere in einen stereotaktischen Rahmen fixiert. Die Läsion der nigrostriatalen Neurotransmission geschieht durch eine unilaterale, einmalige Injektion von 8 µg 6-OH-DA-Hydrobromid (Sigma, St. Louis, MO, USA), gelöst in 4 µl einer 0.01%ige Ascorbinsäure-Kochsalzlösung. Die Lösung wird langsam injiziert (1 µl/min). Die Koordinaten der Injektion lauten nach König und Klippel: 2.4 mm anterior, 1.49 mm lateral, 2.7 mm ventral. Nach der Injektion wurde die Injektionsnadel noch 5 Minuten *in situ* belassen, um die Diffusion des Neurotoxins zu erleichtern.

10

Nach der Operation werden die Tiere auf eine Wärmeplatte gelegt und nach dem Erwachen unter Kontrolle wieder in ihre Käfige gebracht, wo sie Futter und Wasser ad libidum erhielten.

15 In der Verum-Gruppe werden die Tiere einen Tag nach der Operation bis zum Versuchsende 28 Tage nach der Operation mit Substanz behandelt.

20

Solcherart 6-OHDA-lädierte Tiere werden auf verschiedene Behandlungsgruppen verteilt, die entweder Vehikel oder verschiedene Dosierungen der zu untersuchenden Verbindung erhalten. Zu Vergleichszwecken wird auch eine Gruppe scheinlädierter Tiere (statt 6-OHDA wird 0.9%ige Natriumchlorid-Lösung in Wasser injiziert) mitgeführt.

25

Die aus der Läsion resultierenden motorischen Ausfälle werden mit den folgenden Tests, wie in der jeweiligen Literatur beschrieben, quantifiziert:

a) **Staircase Test (Koordinations-Test der Vorderpfoten):**

30

Barnéoud et al: Effects of complete and partial lesions of the dopaminergic mesotelencephalic system on skilled forelimb use in the rat. *Neuroscience* 1995, 67, 837 – 848.

b) Accelerating Rotarod Test (Balancier-Test):

5 Spooren et al.: Effects of the prototypical mGlu₅ receptor antagonist 2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine on rotarod, locomotor activity and rotational responses in unilateral 6-OHDA-lesioned rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2000, 406, 403 – 410.

c) Zugkraftmessung der Vorderpfoten:

10 Dunnet et al.: A laterised grip strength test to evaluate unilateral nigrostriatal lesions in rats. *Neurosci. Lett.* 1998, 246, 1 - 4.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, 15 Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

20 Die Formulierungen werden beispielsweise durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiertmitteln hergestellt, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als 25 Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Sie kann aber auch durch Inhalation über Mund oder Nase, beispielsweise mit Hilfe eines Sprays, oder topisch über die 30 Haut erfolgen.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,001 bis 10, bei oraler Anwendung vorzugsweise etwa 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

- 5 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten
- 10 Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

- 15 Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich alle Mengenangaben auf Gewichtsprozentage. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen. Die Angabe "w/v" bedeutet "weight/volume" (Gewicht/Volumen). So bedeutet beispielsweise "10 % w/v": 100 ml Lösung oder Suspension enthalten 10 g Substanz.

Abkürzungen:

abs.	absolut
ACN	Acetonitril
aq.	wässrig
Bn	Benzyl
Boc	tert.-Butoxycarbonyl
BSA	Bovine Serum Albumin
CDI	<i>N,N'</i> -Carbonyldiimidazol
CH	Cyclohexan
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie
EDC	<i>N'</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid x HCl
EDTA	Ethylenediamin-tetra-acetic acid
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
Eq	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp.	Schmelzpunkt
ges.	gesättigt
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Hexafluorophosphat

HBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Hexafluorophosphat
HOBt	1-Hydroxy-1 <i>H</i> -benzotriazol x H ₂ O
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
Konz.	konzentriert
Kp.	Siedepunkt
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
LDA	Lithium- <i>N,N</i> -diisopropylamid
Lit.	Literatur(stelle)
Lsg.	Lösung
MG	Molekulargewicht
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
PyBOP	Benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrrolidino)phosphonium-Hexafluorophosphat
RF	Rückfluß
R _f	Retentionsindex (bei DC)
RP	reverse phase (bei HPLC)
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Tetrafluoroborat
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure
TRIS	Tris-(hydroxymethyl)aminomethan
THF	Tetrahydrofuran
v/v	Volumen-zu-Volumen-Verhältnis (einer Lösung)
verd.	verdünnt
wäßr.	wässrig
Zers.	Zersetzung

HPLC und LC-MS-Methoden:

Methode 1 (LCMS)

Instrument: Micromass Quattro LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x
5 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Acetonitril + 0.1 % Ameisensäure, Eluent B: Wasser +
0.1 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10 % A → 4.0 min 90 % A → 6.0 min 90 %
A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 2 (LCMS)

10 Instrument: Finnigan MAT 900S, TSP: P4000,AS3000,UV3000HR; Säule:
Symmetry C 18, 150 mm x 2.1 mm, 5.0 µm; Eluent C: Wasser, Eluent B: Wasser +
0.3 g 35 %ige HCl, Eluent A: Acetonitril; Gradient: 0.0 min 2 % A → 2.5 min 95 %
A → 5 min 95 % A; Ofen: 70°C; Fluss: 1.2 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

15 **Methode 3 (LCMS)**

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule:
Symmetry C 18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05 %
Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0min 10 % B
→ 3.5 min 90 % B → 5.5 min 90 % B; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-
20 Detektion: 210 nm.

Methode 4 (LCMS)

Instrument: Micromass Quattro LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x
2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril +
25 0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90 % A → 4.0 min 10 % A → 6.0 min
10 % A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 5 (LCMS)

Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 150 mm x
30 2.1 mm, 5 µm; Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril +

0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90 %A → 9.0 min 10 %A → 10.0 min 10 % A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 6 (LCMS)

5 Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90 % A → 4.0 min 10 % A → 6.0 min 10 % A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

10 **Methode 7 (LCMS)**

Instrument: Waters Alliance 2790 LC; Säule: Symmetry C18, 50mm x 2.1, 3.5µm; Eluent A: Wasser + 0.1 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5 % B → 5.0 min 10 % B → 6.0 min 10 % B; Temperatur: 50°C; Fluss: 1.0ml/min; UV-Detektion: 210nm.

15

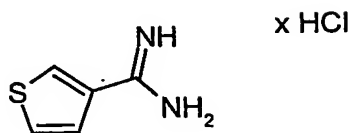
Methode 8 (HPLC)

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60mm x 2mm, 3.5 µm; Eluent: A=5ml HClO₄/l H₂O, B=ACN; Gradient: 0 min 2 % B, 0.5 min 2 % B, 4.5 min 90 % B, 6.5 min 90 % B; Fluss: 0.75 ml/min; Temp.:30°C; Detektion UV 210 nm.

20

AusgangsverbindungenBeispiel 1A

3-Thiophencarboximidamid Hydrochlorid



5

10

29.40 g (549.7 mmol) Ammoniumchlorid werden in einem Dreihalskolben mit Thermometer, Kühler, Tropftrichter und mechanischen Rührer unter Argonatmosphäre in 200 ml Toluol suspendiert und mit Petrolether/Trockeneis bei 0°C gekühlt. 247 ml (494 mmol) einer 2 molaren Lösung von Trimethylaluminium in Hexan werden zugetropft, und der Ansatz wird bei Raumtemperatur gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr beobachtet wird (ca. 1.5 Stunden). Zu dieser Mischung gibt man anschließend schnell 20.0 g (183 mmol) 3-Thiophencarbonitril, und die Reaktionsmischung wird über Nacht bei 80°C gerührt.

15

20

Nach dem Abkühlen wird die Mischung bei 0°C tropfenweise mit Methanol versetzt und im Anschluss bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Der Ansatz wird abgesaugt und der Rückstand 5 mal mit je 60 ml Methanol gewaschen. Das Filtrat wird eingengt, und der Rückstand wird mit Dichlormethan/Methanol (10:1) aufgeschlämmt. Der unlösliche Rest von Ammoniumchlorid wird abfiltriert und das Filtrat erneut eingengt und getrocknet.

Ausbeute: 19.28 g (64 % d. Th.)

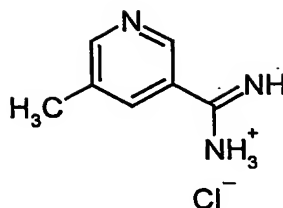
LC/MS (Methode 4): $R_t = 0.48$ min

MS (EI): $m/z = 126$ ($M+H-HCl$)⁺

25

Beispiel 2A

Imino(5-methyl-3-pyridinyl)methanaminiumchlorid



- 5 Herstellung analog Beispiel 1A mit 13.59 g (254.0 mmol) Ammoniumchlorid, 127 ml (254 mmol) einer 2 molaren Lösung von Trimethylaluminium in Hexan und 9.60 g (63.51 mmol) Methyl 5-methylnicotinat.

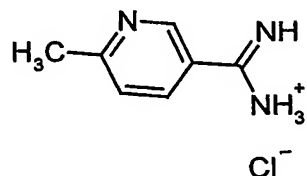
Ausbeute: 8.07 g (74 % d. Th.)

LC/MS (Methode 3): $R_t = 0.37$ min

MS (EI): $m/z = 135$ ($M+H-HCl$)⁺

10 Beispiel 3A

Imino(6-methyl-3-pyridinyl)methanaminiumchlorid



- 15 Herstellung analog Beispiel 1A mit 14.15 g (264.6 mmol) Ammoniumchlorid, 132 ml (264 mmol) einer 2 molaren Lösung von Trimethylaluminium in Hexan und 10.0 g (66.15 mmol) Methyl-6-methylnicotinat.

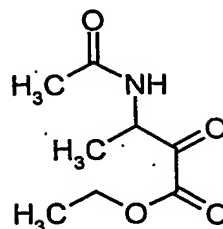
Ausbeute: 11.20 g (88 % d. Th.)

LC/MS (Methode 4): $R_t = 2.01$ min

- 20 MS (EI): $m/z = 135$ ($M+H-HCl$)⁺

Beispiel 4A

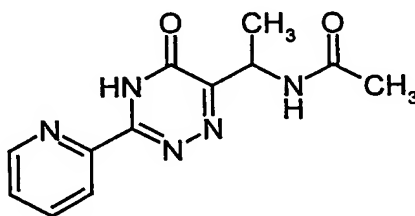
Ethyl-3-(acetylamino)-2-oxobutanoat



Eine Lösung von N-Acetyl-alanin (4.92 g, 37.5 mmol), 9.10 ml Pyridin und 150 mg DMAP in 200 ml Tetrahydrofuran wird zum Sieden gebracht. In der Siedehitze werden 8.6 ml (10.5 g, 75 mmol) Ethyloxalylchlorid zugetropft, und nach beendeter Zugabe wird für weitere 3 Stunden in der Siedehitze gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung auf 600 ml Eiswasser gegeben, mit Essigsäureethylester (4 x 150 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 200 ml gesättigte Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das erhaltene Material wird ohne Verzögerung in Ethanol gelöst und weiter umgesetzt.

Beispiel 5A

N-{1-[5-Oxo-3-(2-pyridinyl)-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid



Eine Lösung von 9.60g (60.91 mmol) 2-Pyridincarboximidamid-Hydrochlorid in Ethanol wird mit 3.66 g (3.56 ml; 73.10 mmol) Hydrazinhydrat versetzt. Der Ansatz wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 17.10 g (91.37 mmol) Ethyl-3-(acetylamino)-2-oxobutanoat (aus Beispiel 4A, gelöst in Ethanol) zugegeben. Zur besseren Löslichkeit wird etwas Dimethylsulfoxid dazugegeben. Die Reaktionsmischung wird 4 h bei 70-80°C gerührt. Der Ansatz wird abge-

kühlt, eingengt und der Rückstand flashchromatographisch (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 30:1 - 1:1) gereinigt.

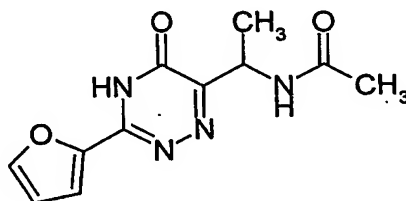
Ausbeute: 12.44 g (32 % d. Th.).

LC/MS (Methode 1): $R_t = 0.37$ min

5 MS (EI): $m/z = 282$ ($M+Na$)⁺

Beispiel 6A

N-{1-[3-(2-Furyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid



10

Herstellung analog Beispiel 5A mit 10.0 g (68.22 mmol) 2-Furancarboximidamid-Hydrochlorid, 4.10 g (3.98 ml; 81.87 mmol) Hydrazinhydrat und 19.16 g (102.34 mmol) Ethyl- 3-(acetylamino)-2-oxobutanoat aus Beispiel 4A.

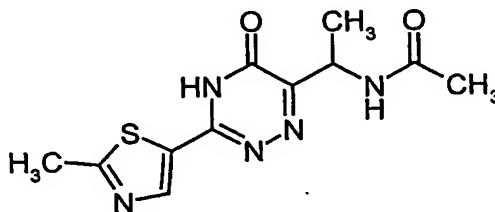
15 Ausbeute: 5.34 g (28 % d. Th.).

LC/MS (Methode 1): $R_t = 0.36$ min

MS (ESIpos): $m/z = 249$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 7A

20 N-{1-[3-(2-Methyl-1,3-thiazol-5-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}-acetamid



Herstellung analog Beispiel 5A mit 10.90 g (61.35 mmol) 2-Methyl-1,3-thiazol-5-carboximidamid-Hydrochlorid, 3.69 g (3.58 ml; 73.62 mmol) Hydrazinhydrat und 17.23 g (92.03 mmol) Ethyl-3-(acetylamino)-2-oxobutanoat aus Beispiel 4A.

Ausbeute: 4.69 g (27 % d. Th.).

5 LC/MS (Methode 2): $R_t = 1.52$ min

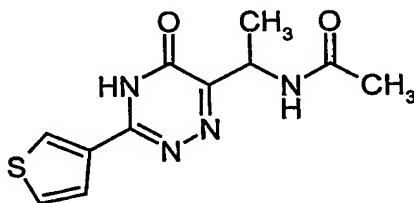
MS (EI): $m/z = 280$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.29$ (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 5.01 (quint, 1H), 5.75 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.41 (s, 1H).

10

Beispiel 8A

N-{1-[5-Oxo-3-(3-thienyl)-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid



15 Herstellung analog Beispiel 5A mit 19.23 g (118.23 mmol) 3-Thiophencarboximidamid-Hydrochlorid aus Beispiel 1A, 7.10 g (6.90 ml; 141.88 mmol) Hydrazinhydrat und 39.84 g (212.82 mmol) Ethyl-3-(acetylamino)-2-oxobutanoat aus Beispiel 4A.

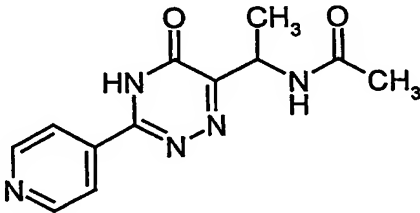
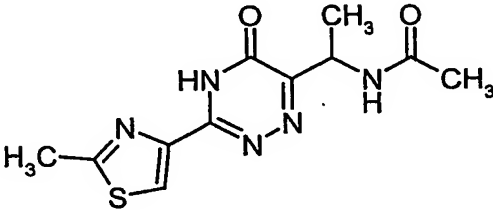
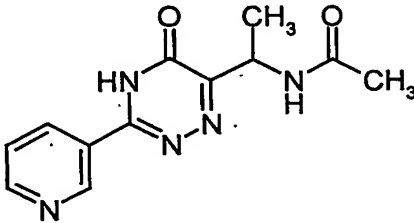
Ausbeute: 4.60 g (15 % d. Th.).

20 LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.17$ min

MS (EI): $m/z = 287$ ($M+Na$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 1.46$ (d, 3H), 1.98 (s, 3H), 5.17 (q, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 8.38 (dd, 1H).

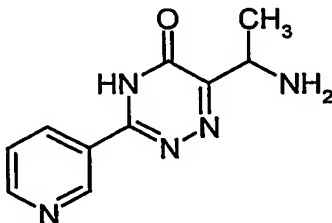
Herstellung analog Beispiel 5A:

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
9A		LC/MS (Methode 1): $R_t = 0.38$ min MS (EI): $m/z = 282$ ($M+Na$) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.34$ (d, 3H), 1.85 (s, 3H), 5.06 (quint, 1H), 7.98 (dd, 2H), 8.79 (dd, 2H).
10A		LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.22$ min MS (EI): $m/z = 302$ ($M+Na$) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 1.52$ (d, 3H), 2.00 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 5.18-5.32 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 11.30 (br. s, 1H).
11A		LC/MS (Methode 1): $R_t = 0.48$ min MS (EI): $m/z = 260$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 1.48$ (d, 3H), 1.97 (s, 3H), 5.19 (q, 1H), 7.63 (dd, 1H), 8.42 (dt, 1H), 8.79 (dd, 1H), 9.15 (d, 1H).

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
12A		LC/MS (Methode 5): $R_t = 0.41$ min MS (EI): $m/z = 274$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.33$ (d, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 5.06 (quint, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.99 (d, 1H).
13A		LC/MS (Methode 5): $R_t = 0.33$ min MS (EI): $m/z = 272$ ($M-H$) ⁺ ¹ H-NMR (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.34$ (d, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 5.03 (quint, 1H), 7.47 (d, 1H), 8.27 (d, 2H), 9.05 (d, 1H), 13.70 (br. s, 1H).

Beispiel 14A

6-(1-Aminoethyl)-3-(3-pyridinyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-on



5

eine Lösung von 2.43 g (9.37 mmol) N-{1-[5-Oxo-3-(3-pyridinyl)-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid aus Beispiel 11A in 50 ml 2 molarer Salzsäure wird

3 Stunden auf 100°C erhitzt. Anschließend wird die Lösung unter vermindertem Druck eingeeengt, der Rückstand in Methanol aufgenommen und mit 1 molarer Natronlauge alkalisch gestellt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Flashchromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20:2-10:1-5:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.25 g (55 % d. Th.).

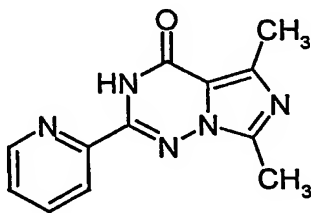
LC/MS (Methode 5): $R_t = 0.35$ min

MS (EI): $m/z = 217$ (M-H)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.48$ (d, 3H), 4.44 (q, 1H), 7.39-7.79 (m, 3H), 8.49 (dt, 1H), 8.63 (dd, 1H), 9.34 (s, 1H).

Beispiel 15A

5,7-Dimethyl-2-(2-pyridinyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



Eine Lösung von 1.70 g (6.56 mmol) N-{1-[5-Oxo-3-(2-pyridinyl)-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid aus Beispiel 5A in 20 ml 1,2-Dichlorethan wird mit 3.02 g (1.83 ml; 19.67 mmol) Phosphorylchlorid versetzt. Es wird 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt und wieder abgekühlt. Dazu gibt man 5 ml wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und zur Entfernung des restlichen Wassers wird Toluol zugegeben und wieder zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird flashchromatographisch (Dichlormethan/-Methanol 10:1) gereinigt und die saubere Fraktion mit Diethylether/Toluol 10:1 verrührt. Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 175 mg (10 % d. Th.).

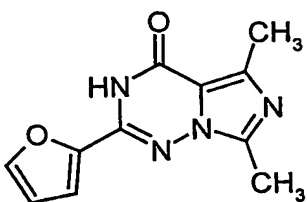
LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.40$ min

MS (EI): $m/z = 242$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.47$ (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 7.65 (t, 1H), 8.05 (t, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 11.22 (br. s, 1H).

5 Beispiel 16A

2-(2-Furyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



- 10 Herstellung analog Beispiel 15A mit 2.00 g (8.06 mmol) N-{1-[3-(2-Furyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid aus Beispiel 6A, 30 ml 1,2- Dichlormethan und 3.71 g (2.25 ml; 24.17 mmol) Phosphorylchlorid.

Ausbeute: 1.07 g (58 % d. Th.).

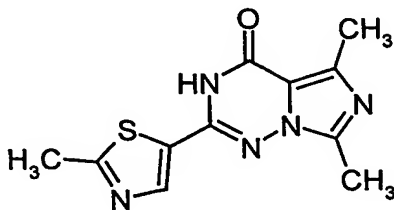
LC/MS (Methode 2): $R_t = 1.51$ min

- 15 MS (EI): $m/z = 231$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.46$ (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 6.73 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 11.85 (br. s, 1H).

Beispiel 17A

- 20 5,7-Dimethyl-2-(2-methyl-1,3-thiazol-5-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



Herstellung analog Beispiel 15A mit 2.00 g (7.16 mmol) N-{1-[3-(2-Methyl-1,3-thiazol-5-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid aus Beispiel 7A, 1,2-Dichlormethan und 3.29 g (2.00 ml; 21.48 mmol) Phosphorylchlorid.

Ausbeute: 362 mg (19 % d. Th.).

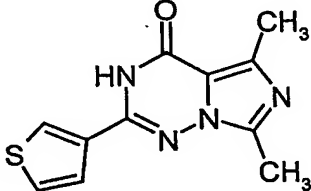
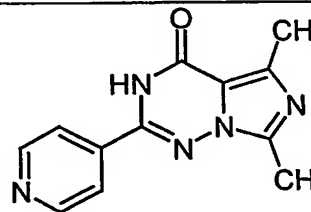
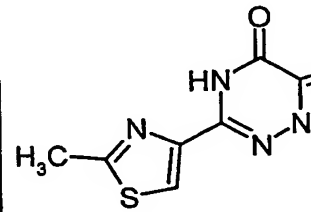
5 LC/MS (Methode 2): $R_t = 1.60$ min

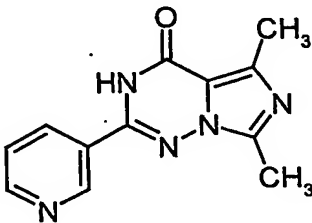
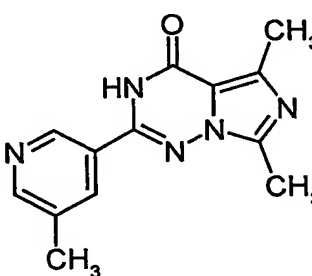
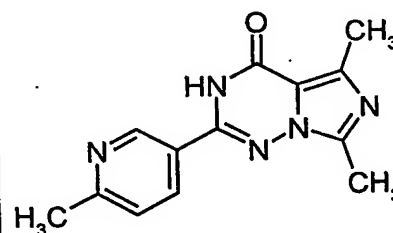
MS (EI): $m/z = 262$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.45$ (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 8.52 (s, 1H), 12.01 (br. s, 1H).

10

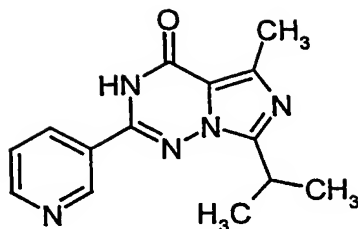
Herstellung analog Beispiel 15A:

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
18A		LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.23$ min MS (EI): $m/z = 247$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, MeOH-d ₄): $\delta = 2.71$ (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 7.64 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 8.37 (dd, 1H).
19A		LC/MS (Methode 2): $R_t = 1.81$ min MS (EI): $m/z = 242$ (M+H) ⁺
20A		LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.16$ min MS (EI): $m/z = 262$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 2.53$ (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 8.47 (s, 1H), 11.94 (br. s, 1H).

21A		<p>LC/MS (Methode 1): $R_t = 0.86$ min</p> <p>MS (EI): $m/z = 242$ ($M+H$)⁺</p> <p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.47$ (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 7.58 (dd, 1H), 8.33 (dt, 1H), 8.76 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 12.02 (br. s, 1H).</p>
22A		<p>LC/MS (Methode 3): $R_t = 0.36$ min</p> <p>MS (EI): $m/z = 256$ ($M+H$)⁺</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.39$ (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 11.91 (br. s, 1H).</p>
23A		<p>LC/MS (Methode 5): $R_t = 2.26$ min</p> <p>MS (EI): $m/z = 256$ ($M+H$)⁺</p> <p>HPLC (Methode 8): $R_t = 4.30$ min.</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.47$ (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 7.42 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 9.00 (d, 1H), 11.98 (br. s, 1H).</p>

Beispiel 24A

7-Isopropyl-5-methyl-2-(3-pyridinyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



5 Zu einer Lösung von 543 mg (2.50 mmol) 6-(1-Aminoethyl)-3-(3-pyridinyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-on aus Beispiel 14A in 12 ml Dimethylformamid gibt man 758 mg (7.50 mmol) Triethylamin. Die Mischung wird auf 0°C abgekühlt. Dazu tropft man 532.76 mg (5.00 mmol) Isobuttersäurechlorid und lässt 3 Stunden bei RT rühren. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wird in 12 ml Dioxan gelöst und mit 1150 mg (7.50 mmol) Phosphorylchlorid versetzt; die Reaktionsmischung wird 10 2 Stunden auf 80°C erhitzt. Beim Abkühlen wird soviel Natriumhydrogencarbonatlösung zuge tropft, bis keine Gasentwicklung mehr auftritt. Danach wird die Mischung mit 1 molarer Natronlauge alkalisch gestellt (ca. pH 10) und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand 15 wird flashchromatographisch (Dichlormethan/Methanol 20:1) gereinigt.
Ausbeute: 347 mg (52 % d. Th.).

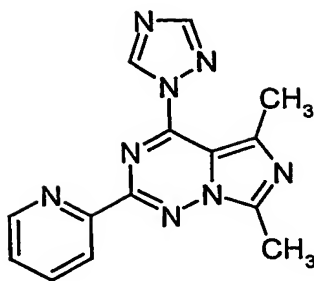
LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.90$ min

MS (EI): $m/z = 270$ ($M+H$)⁺

20 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.32$ (d, 6H), 2.45 (s, 3H), 3.49 (sept., 1H), 7.58 (dd, 1H), 8.32 (dt, 1H), 8.75 (dd, 1H), 9.12 (d, 1H), 11.98 (br. s, 1H).

Beispiel 25A

5,7-Dimethyl-2-(2-pyridinyl)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



228 mg (0.14 ml; 1.49 mmol) Phosphorylchlorid werden zu einer Lösung von 120 mg (0.50 mmol) 5,7-Dimethyl-2-(2-pyridinyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on aus Beispiel 15A in 3 ml trockenem Pyridin bei RT getropft, und der Ansatz wird 90 Minuten gerührt. Anschließend wird 309.2 mg (4.48 mmol) 1,2,4-Triazol zugegeben, und der Ansatz wird nach beendeter Zugabe bei RT über Nacht gerührt. Das Gemisch wird vorsichtig mit 1ml Wasser versetzt, und man lässt 30 Minuten nachrühren. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt, der Rückstand mit 20 ml wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und die Mischung mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird flashchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10:1). Die saubere Fraktion wird mit Diethylether verrührt, die Kristalle werden abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 68 mg (47 % d. Th.)

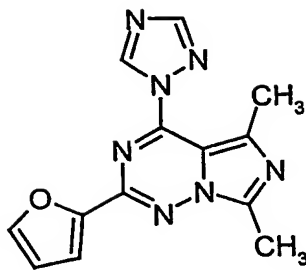
LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.80$ min

MS (EI): $m/z = 293$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.89$ (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 7.44-7.52 (m., 1H), 7.87-7.95 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 9.42 (s, 1H).

Beispiel 26A

2-(2-Furyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



Herstellung analog Beispiel 25A mit 810 mg (3.52 mmol) 2-(2-Furyl)-5,7-dimethyl-
imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on aus Beispiel 16A, 10 ml Pyridin, 1618 mg
5 (10.55 mmol) Phosphorylchlorid und 2187 mg (31.66 mmol) 1,2,4-Triazol.

Ausbeute: 230 mg (23 % d. Th.)

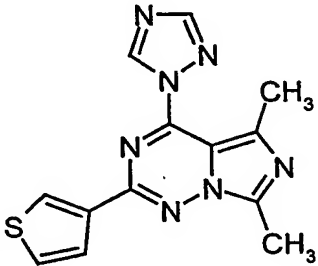
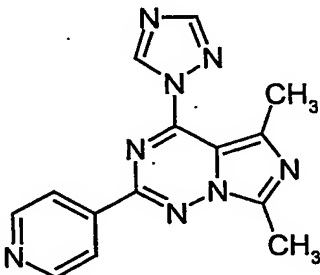
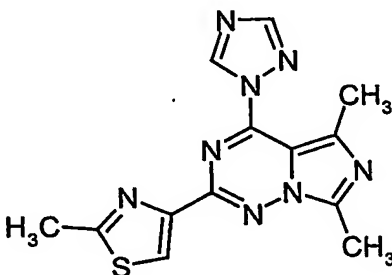
LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.30$ min

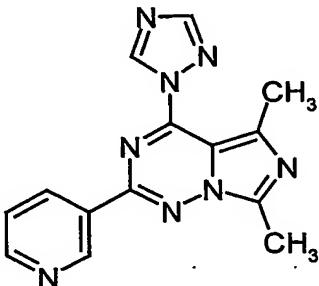
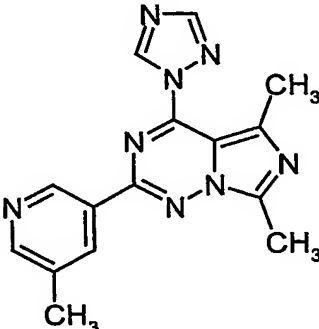
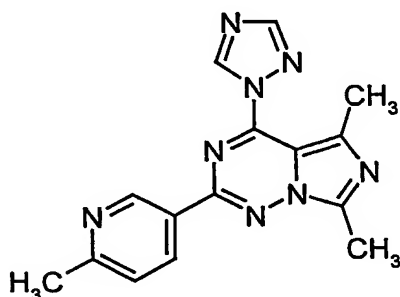
MS (EI): $m/z = 282$ ($M+H$)⁺

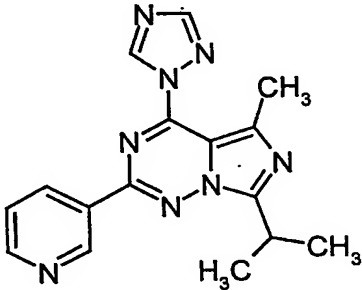
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.80$ (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 6.61 (dd., 1H), 7.32 (dd,
10 1H), 7.65-7.69 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.31 (s, 1H).

Herstellung analog Beispiel 25A:

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
27A		LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.30$ min MS (EI): $m/z = 313$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.76$ (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.32 (s, 1H).

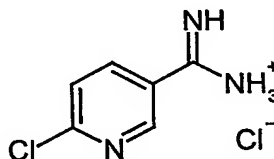
Beispiel	Struktur	Analytische Daten
28A		LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.78$ min MS (EI): $m/z = 298$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.79$ (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 7.43 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.23-8.30 (m, 2H), 9.34 (s, 1H).
29A		LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.66$ min MS (EI): $m/z = 293$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.84$ (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 8.19-8.25 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.82 (dd, 2H), 9.40 (s, 1H).
30A		LC/MS (Methode 6): $R_t = 3.03$ min MS (EI): $m/z = 313$ ($M+H$) ⁺ HPLC (Methode 8): $R_t = 3.38$ min. ¹ H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 2.69$ (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 8.56 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.88 (s, 1H).

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
31A		LC/MS (Methode 6): $R_t = 2.83$ min MS (EI): $m/z = 293$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.83$ (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 7.47 (dd, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.62 (dt, 1H), 8.78 (dd, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.58 (d, 1H).
32A		LC/MS (Methode 5): $R_t = 3.50$ min MS (EI): $m/z = 307$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (400 MHz, MeOH-d ₄): $\delta = 2.51$ (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 8.36 (s, 1H), 8.57 (d, 2H), 9.34 (s, 1H), 9.61 (s, 1H).
33A		LC/MS (Methode 7): $R_t = 1.87$ min MS (EI): $m/z = 307$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.67$ (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 7.31 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.49 (dd, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.45 (d, 1H).

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
34A		LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.71$ min MS (EI): $m/z = 321$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): $\delta = 1.52$ (d, 6H), 2.91 (s, 3H), 3.80 (sept., 1H), 7.47 (dd, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.61 (dt, 1H), 8.77 (d, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.58 (d, 1H).

Beispiel 35A

6-Chlor-3-pyridincarboximidamid Hydrochlorid



5

Herstellung analog Beispiel 1A aus 14.8 g (86.3 mmol) 6-Chlor-3-pyridincarbonsäuremethylester, 11.5 g (215.6 mmol) Ammoniumchlorid und 108 ml (215.6 mmol) einer 2 molaren Lösung von Trimethylaluminium in Hexan.

10 Ausbeute: 9.0 g (67 % d. Th.)

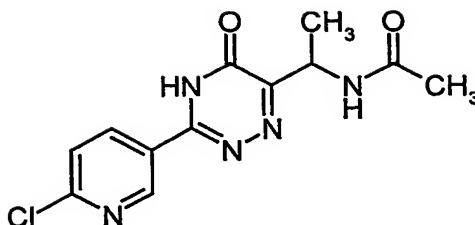
LC/MS (Methode 6): $R_t = 3.23$ min

MS (ESI): $m/z = 156$ ($M+H-HCL$)⁺

Beispiel 36A

15

N-{1-[3-(6-Chlor-3-pyridinyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid



Herstellung analog Beispiel 5A aus 9.0 g (46.9 mmol) 6-Chlor-3-pyridincarboximidamid-Hydrochlorid aus Beispiel 35A, 2.74 ml (2.82 g; 56.2 mmol) Hydrazinhydrat und 13.2 g (70.3 mmol) Ethyl-3-(acetylamino)-2-oxobutanoat aus Beispiel 4A.
Ausbeute: 2.20 g (16 % d. Th.).

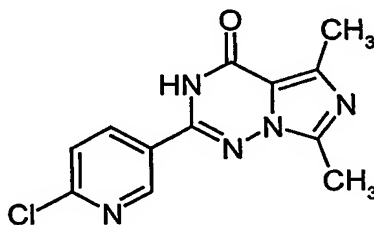
LC/MS (Methode 4): $R_t = 2.24$ min

MS (ESI): $m/z = 294$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.35$ (d, 3H), 1.84 (s, 3H), 5.05 (quint., 1H), 7.77 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.42 (dd, 1H), 9.01 (d, 1H).

Beispiel 37A

2-(6-Chlor-3-pyridinyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



Herstellung analog Beispiel 15A mit 2.20 g (7.49 mmol) N-{1-[3-(6-Chlor-3-pyridinyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid aus Beispiel 36A und 2.1 ml (22.5 mmol) Phosphorylchlorid in 50 ml Dioxan.

Ausbeute: 719 mg (35 % d. Th.).

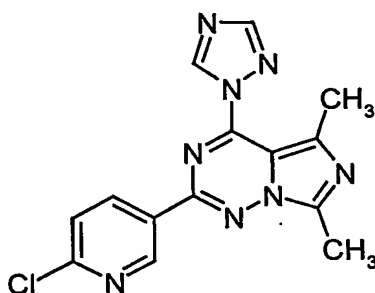
LC/MS (Methode 3): $R_t = 1.75$ min

MS (ESI): $m/z = 276$ ($M+H$)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.47 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 7.73 (d, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.97 (d, 1H), 12.1 (br.s, 1H).

Beispiel 38A

- 5 2-(6-Chlor-3-pyridinyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



- 10 Herstellung analog Beispiel 25A aus 100 mg (0.36 mmol) 2-(6-Chlor-3-pyridinyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on aus Beispiel 37A, 0.10 ml (1.09 mmol) Phosphorylchlorid, 301 mg (4.35 mmol) 1,2,4-Triazol und 0.59 ml (7.2 mmol) Pyridin in 5 ml Dioxan.

Ausbeute: 73 mg (62 % d. Th.)

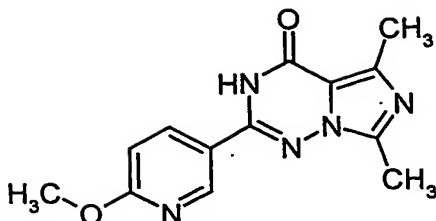
- 15 LC/MS (Methode 3): R_t = 2.63 min

MS (ESI): m/z = 327 ($M+H$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.84 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 7.49 (d, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.58 (dd, 1H), 9.35 (d, 1H), 9.37 (m, 1H).

- 20 **Beispiel 39A**

2-(6-Methoxy-3-pyridinyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



Unter Argonatmosphäre werden 3ml wasserfreies Methanol vorgelegt und mit 56 mg (2.45 mmol) Natrium versetzt. Nach beendeter Gasentwicklung werden 134 mg (0.49 mmol) 2-(6-Chlor-3-pyridinyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on aus Beispiel 37A hinzugefügt, und das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf 70°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 20 ml Ammoniumchloridlösung versetzt und dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 56 mg (42 % d. Th.)

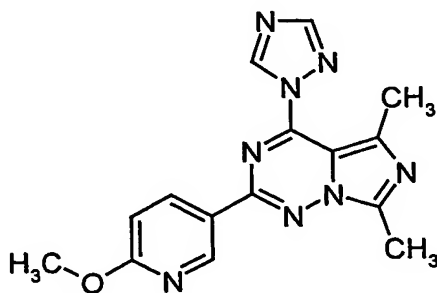
LC/MS (Methode 3): $R_t = 1.55$ min

MS (ESI): $m/z = 272$ (M+H)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.47$ (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.98 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.79 (d, 1H), 11.8 (br.s, 1H).

Beispiel 40A

2-(6-Methoxy-3-pyridinyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



Herstellung analog Beispiel 25A aus 215 mg (0.79 mmol) 2-(6-Methoxy-3-pyridinyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on aus Beispiel 39A, 0.22 ml (2.38 mmol) Phosphorylchlorid, 657 mg (9.51 mmol) 1,2,4-Triazol und 1.3 ml (15.9 mmol) Pyridin in 10 ml Dioxan.

5 Ausbeute: 118 mg (46 % d. Th.)

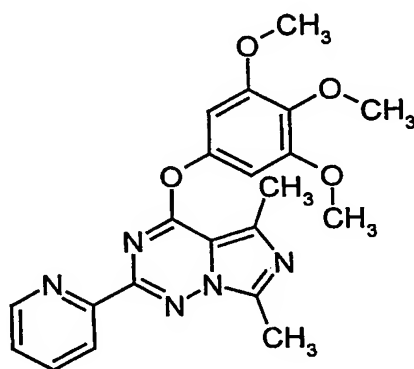
LC/MS (Methode 3): $R_t = 2.65$ min

MS (ESI): $m/z = 323$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.82$ (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.89 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.50 (dd, 1H), 9.18 (d, 1H), 9.36 (s, 1H).

Herstellungsbeispiele**Beispiel 1**

5,7-Dimethyl-2-(2-pyridinyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]-
5 triazin



10 Eine Lösung von 52.23 mg (0.28 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenol in 1 ml Tetra-
hydrofuran wird mit 31.82 mg (0.28 mmol) Kalium-tert.-Butylat versetzt. Man lässt
10 Minuten rühren und fügt 41.45 mg (0.14 mmol) 5,7-Dimethyl-2-(2-pyridinyl)-4-
(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 25A zu. Es wird
5 Stunden auf 65°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung mit 10 ml
Dichlormethan verdünnt und mit 15 ml wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung
15 versetzt. Es wird mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natrium-
sulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.
Der Rückstand wird über eine präparative HPLC gereinigt.

Ausbeute: 26 mg (45 % d. Th.)

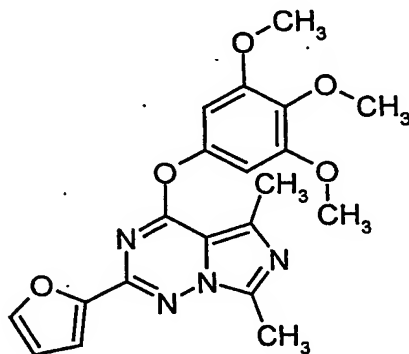
LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.80$ min

20 MS (EI): $m/z = 408$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.75$ (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.91 (s,
3H), 6.65 (s, 2H), 7.32-7.41 (m, 1H), 7.71-7.79 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.78 (m, 1H).

Beispiel 2

2-(2-Furyl)-5,7-dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



5

Herstellung analog Beispiel 1 mit 123.1 mg (0.67 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenol, 75 mg (0.67 mmol) Kalium-tert.-butylat und 94 mg (0.33 mmol) 2-(2-Furyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 26A. Zur Aufarbeitung fällt man die Kristalle mit Acetonitril und Wasser aus, filtriert sie ab und trocknet sie.

10

Ausbeute: 111 mg (84 % d. Th.).

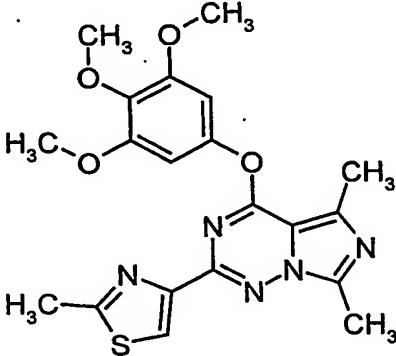
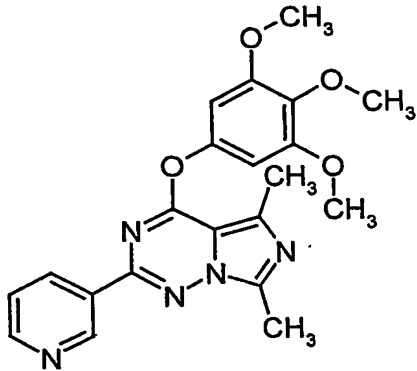
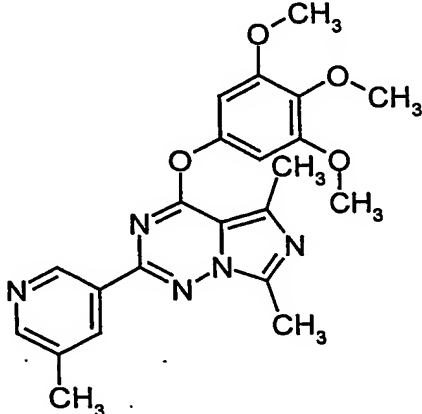
LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.80$ minMS (EI): $m/z = 397$ (M+H)⁺

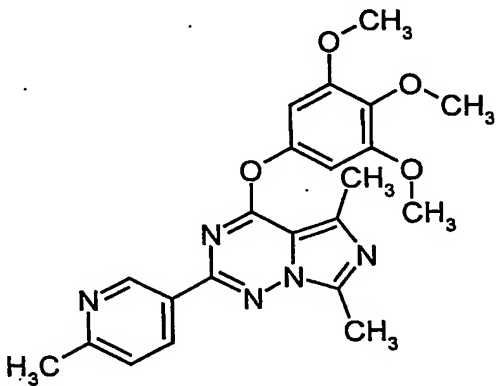
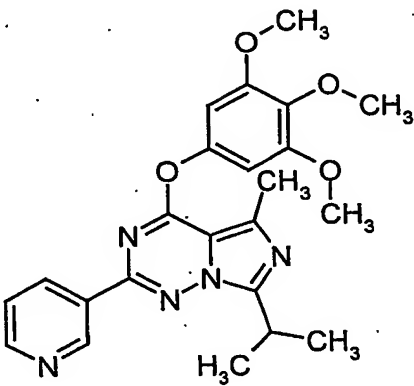
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.71$ (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 6.47 (dd, 1H), 6.59 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.57 (d, 1H).

15

Herstellung analog Beispiel 1:

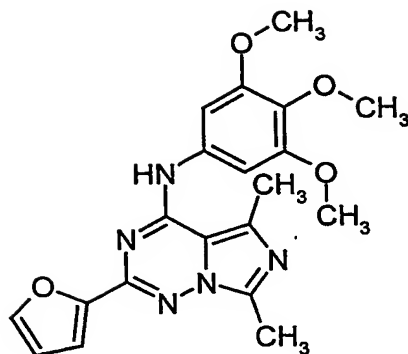
Beispiel	Struktur	Analytische Daten
3		LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.83$ min MS (EI): $m/z = 428$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.66$ - 2.75 (m, 9H), 3.88 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 6.59 (s, 2H), 8.12 (s, 1H).
4		LC/MS (Methode 1): $R_t = 4.31$ min MS (EI): $m/z = 413$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.72$ (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 6.59 (s, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.93 (dd, 1H).
5		LC/MS (Methode 6): $R_t = 3.39$ min MS (EI): $m/z = 408$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.74$ (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 6.59 (s, 2H), 7.99 (d, 2H), 8.69 (br. s, 2H).

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
6		<p>LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.58$ min</p> <p>MS (EI): $m/z = 428$ (M+H)⁺</p> <p>¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.61$ (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 6.84 (s, 2H), 7.81 (s, 1H).</p>
7		<p>LC/MS (Methode 6): $R_t = 3.57$ min</p> <p>MS (EI): $m/z = 408$ (M+H)⁺</p> <p>¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.64$ (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 6.87 (s, 2H), 7.54 (dd, 1H), 8.34 (dt, 1H), 8.69 (dd, 1H), 9.17 (d, 1H).</p>
8		<p>LC/MS (Methode 6): $R_t = 4.20$ min</p> <p>MS (EI): $m/z = 422$ (M+H)⁺</p> <p>¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.39$ (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 6.61 (s, 2H), 8.23 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.14 (d, 1H).</p>

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
9		LC/MS (Methode 6): $R_t = 3.80$ min MS (EI): $m/z = 422$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.68$ (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 6.56 (s, 2H), 7.24-7.31 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.24 (d, 1H).
10		LC/MS (Methode 6): $R_t = 4.70$ min MS (EI): $m/z = 436$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 1.49$ (d, 6H), 2.75 (s, 3H), 3.72 (quint., 1H), 3.87 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 6.58 (s, 2H), 7.34 (dd, 1H), 8.38 (dt, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.36 (s, 1H).

Beispiel 11

2-(2-Furyl)-5,7-dimethyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



5 Eine Lösung von 128.55 mg (0.70 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin in 1 ml Tetrahydrofuran wird mit 96.74 mg (0.70 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Man lässt 10 Minuten rühren und fügt 98.68 mg (0.35 mmol) 2-(2-Furyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 26A zu. Man erhitzt 48 Stunden auf 90°C. Es wird mit Toluol versetzt und weitere 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung mit 10 ml Dichlormethan verdünnt und mit 15 ml wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Es wird 10 mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird über eine präparative HPLC gereinigt.

Ausbeute: 111 mg (80 % d. Th.)

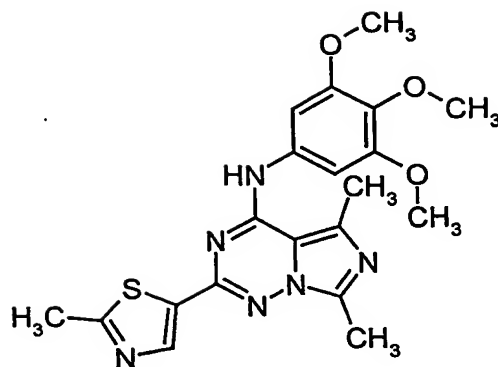
LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.30$ min

15 MS (EI): $m/z = 396$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.71$ (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 6.53 (dd, 1H), 7.04 (br. s, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.56-7.59 (m, 1H).

Beispiel 12

20 5,7-Dimethyl-2-(2-methyl-1,3-thiazol-5-yl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



Herstellung analog Beispiel 11 mit 70.38 mg (0.19 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin, 53.1 mg (0.38 mmol) Kaliumcarbonat und 60 mg (0.19 mmol) 5,7-Dimethyl-2-(2-methyl-1,3-thiazol-5-yl)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 27A in 2 ml DMF bei 80°C. Zur Aufarbeitung wird das Produkt mit Methanol verrührt, filtriert, mit Diethylether gewaschen und die Kristalle werden getrocknet.

Ausbeute: 53 mg (65 % d. Th.)

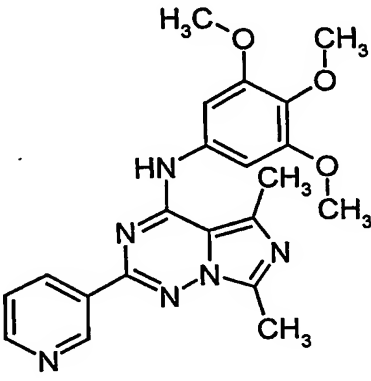
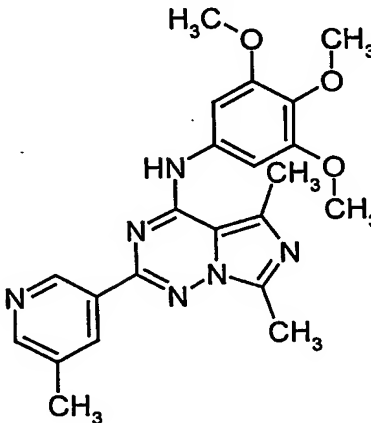
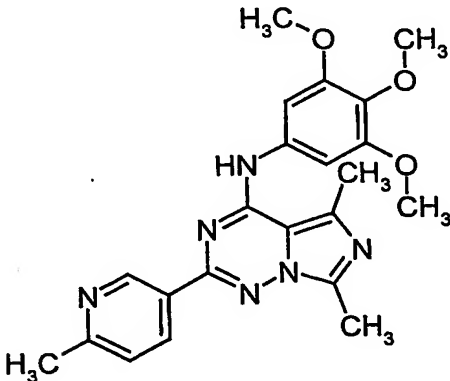
LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.26$ min

MS (EI): $m/z = 427$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.66$ (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 7.06 (m, 3H), 8.32 (s, 1H).

Herstellung analog Beispiel 12:

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
13		LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.70$ min MS (EI): $m/z = 412$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.68$ (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 7.08 (s, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.20 (br. s, 1H).
14		LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.85$ min MS (EI): $m/z = 407$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.72$ (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 7.08 (s, 2H), 7.12 (br.s, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.73 (m, 1H).
15		LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.18$ min MS (EI): $m/z = 427$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 2.57$ (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 7.37 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.71 (br. s, 1H).

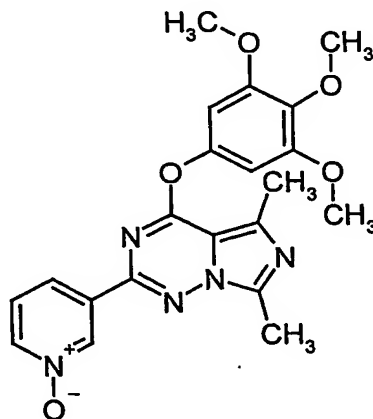
Beispiel	Struktur	Analytische Daten
16		LC/MS (Methode 7): $R_t = 2.51$ min MS (EI): $m/z = 407$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.71$ (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 7.10 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.37 (dd, 1H), 8.57 (dt, 1H), 8.69 (dd, 1H), 9.54 (br. s, 1H).
17		LC/MS (Methode 6): $R_t = 3.70$ min MS (EI): $m/z = 421$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.42$ (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 7.11 (m, 3H), 8.39 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 9.35 (m, 1H).
18		LC/MS (Methode 7): $R_t = 2.20$ min MS (EI): $m/z = 421$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.62$ (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 7.08 (m, 3H), 7.22 (d, 1H), 8.46 (dd, 1H), 9.40 (d, 1H).

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
19		LC/MS (Methode 6): $R_t = 4.00$ min MS (EI): $m/z = 435$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): $\delta = 1.47$ (d, 6H), 2.82 (s, 3H), 3.70 (quint. 1H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 7.04-7.16 (m, 3H), 7.38 (dd, 1H), 8.57 (dt, 1H), 8.69 (dd, 1H), 9.54 (d, 1H).

Beispiel 20

5,7-Dimethyl-2-(1-oxido-3-pyridinyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin

5



Eine Lösung von 55 mg (0.13 mmol) 5,7-Dimethyl-2-(3-pyridinyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 7 in 3 ml Dichlormethan vorgelegt wird mit 39.94 mg (0.16 mmol) 3-Chlor-perbenzoesäure versetzt.

10

Um die Reaktion zu vervollständigen, werden nach 3 Stunden weitere 0.5 eq. 3-Chlor-perbenzoesäure hinzugefügt. Nach 30 Minuten wird das Gemisch mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-

lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird über eine präparative HPLC gereinigt.

Ausbeute: 36 mg (63 % d. Th.)

5 LC/MS (Methode 7): $R_t = 2.25$ min

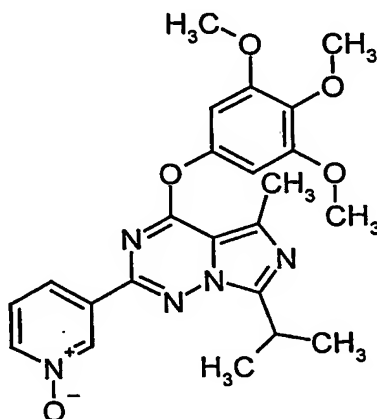
MS (EI): $m/z = 424$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.74$ (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 6.53 (s, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.95 (dt, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.99 (m, 1H).

10

Beispiel 21

7-Isopropyl-5-methyl-2-(1-oxido-3-pyridinyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



15

Herstellung analog Beispiel 20 mit 40 mg (0.09 mmol) 7-Isopropyl-5-methyl-2-(3-pyridinyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 10, 3 ml Dichlormethan und 27.17 mg (0.11 mmol) und 11.32 mg (0.05 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure.

20

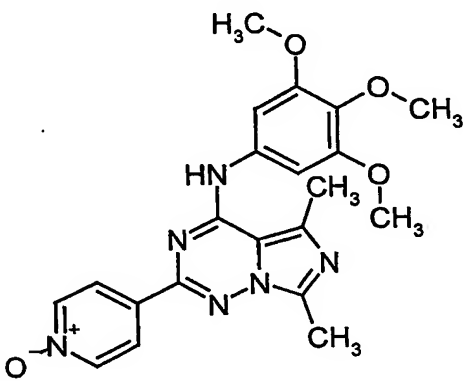
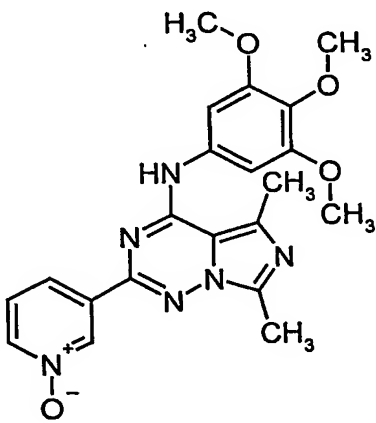
Ausbeute: 25 mg (60 % d. Th.)

LC/MS (Methode 7): $R_t = 2.63$ min

MS (EI): $m/z = 452$ (M+H)⁺

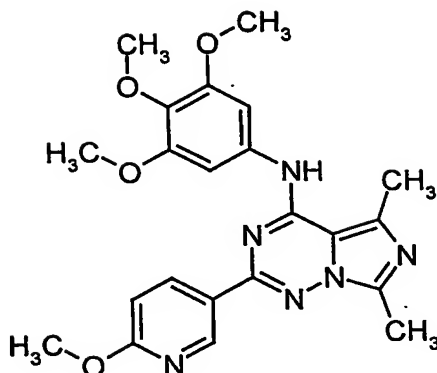
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.47 (d, 6H), 2.74 (s, 3H), 3.67 (quint. 1H), 3.87 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 6.53 (s, 2H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.99 (s, 1H).

5 **Herstellung analog Beispiel 20:**

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
22		<p>LC/MS (Methode 7): R_t = 2.04 min</p> <p>MS (EI): m/z = 423 ($\text{M}+\text{H}^+$)</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.78 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 7.00 (s, 2H), 7.43 (br. s, 1H), 8.22 (m, 4H).</p>
23		<p>LC/MS (Methode 7): R_t = 1.88 min</p> <p>MS (EI): m/z = 423 ($\text{M}+\text{H}^+$)</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.69 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 7.00 (s, 2H), 7.14 (br. s, 1H), 7.29-7.37 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 9.16 (s, 1H).</p>

Beispiel 24

2-(6-Methoxy-3-pyridinyl)-5,7-dimethyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



Herstellung analog Beispiel 12 aus 45 mg (0.25 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin, 34 mg (0.25 mmol) Kaliumcarbonat und 40 mg (0.12 mmol) 2-(6-Methoxy-3-pyridinyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 40A in 2 ml DMF bei 80°C. Anschließend wird die Rohlösung direkt durch HPLC getrennt.

Ausbeute: 37 mg (68 % d. Th.)

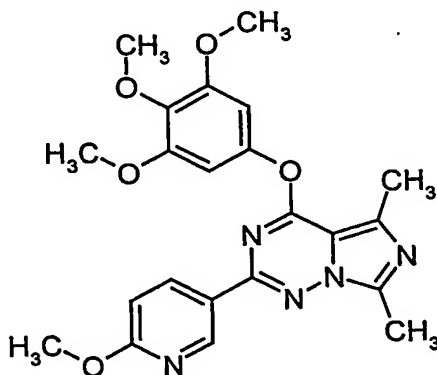
LC/MS (Methode 3): $R_t = 3.24$ min

MS (ESI): $m/z = 438$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.72$ (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.89 (3H), 3.94 (6H), 4.00 (s, 3H), 6.79 (d, 1H), 7.05-7.11 (m, 3H), 8.45 (dd, 1H), 9.12 (d, 1H).

Beispiel 25

2-(6-Methoxy-3-pyridinyl)-5,7-dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



Herstellung analog Beispiel 1 aus 46 mg (0.25 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenol, 28 mg (0.25 mmol) Kalium-tert.-butylat und 40 mg (0.12 mmol) 2-(6-Methoxy-3-pyridinyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 40A in 4 ml Tetrahydrofuran.

5 Ausbeute: 24 mg (44 % d. Th.)

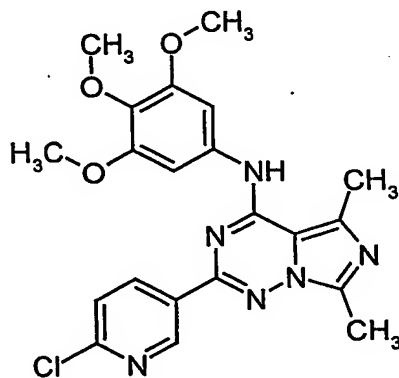
LC/MS (Methode 3): $R_t = 2.70$ min

MS (EI): $m/z = 437$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.73$ (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.57 (s, 2H), 6.77 (d, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.90 (d, 1H).

Beispiel 26

2-(6-Chlor-3-pyridinyl)-5,7-dimethyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



Herstellung analog Beispiel 12 aus 56 mg (0.31 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin, 42 mg (0.31 mmol) Kaliumcarbonat und 50 mg (0.15 mmol) 2-(6-Chlor-3-pyridinyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 38A in 2 ml DMF bei 80°C. Anschließend wird die Rohlösung direkt durch HPLC getrennt.

20 Ausbeute: 42 mg (62 % d. Th.)

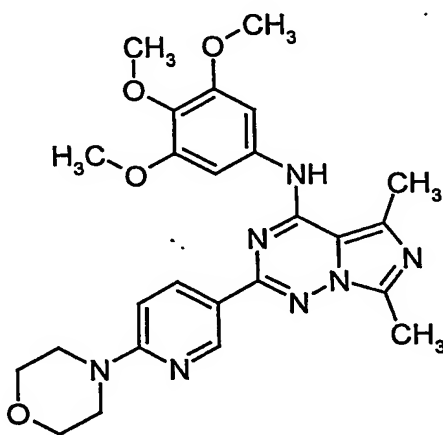
LC/MS (Methode 3): $R_t = 2.92$ min

MS (ESI): $m/z = 441$ ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 2.71 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 7.04 (s, 2H), 7.12 (br.s, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.55 (dd, 1H), 9.30 (d, 1H).

Beispiel 27

- 5 5,7-Dimethyl-2-[6-(4-morpholinyl)-3-pyridinyl]-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



- 10 keine Mischung aus 2 ml Morpholin, 20 mg (0.05 mmol) 2-(6-Chlor-3-pyridinyl)-5,7-dimethyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin aus Beispiel 26 und 13 mg (0.10 mmol) Kaliumcarbonat wird über Nacht auf 135°C erhitzt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 15 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 15 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird durch HPLC gereinigt.

Ausbeute: 7.4 mg (33 % d. Th.)

LC/MS (Methode 3): R_t = 2.27 min

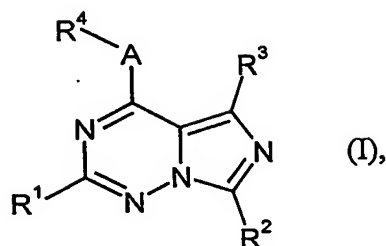
MS (ESI): m/z = 492 ($M+H$)⁺

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 2.68 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.57-3.67 (m, 4H), 3.80-3.90 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 6.65 (d, 1H), 7.03 (br.s, 1H), 7.09 (s, 2H), 8.38 (dd, 1H), 9.15 (d, 1H).

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel

5



in welcher

10

R^1 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, das mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Oxo, Halogen, Carbamoyl, Cyano, Hydroxy, $(C_1-C_6\text{-Alkyl})$ carbonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, $C_1-C_6\text{-Alkyl}$, $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$ und $-NR^5R^6$ substituiert sein kann,

15

wobei

R^5 und R^6 unabhängig voneinander für $C_1-C_6\text{-Alkyl}$ oder

20

R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5 bis 8-gliedrigen Heterocyclus, der gegebenenfalls mit $C_1-C_6\text{-Alkyl}$ oder $C_1-C_6\text{-Hydroxyalkyl}$ substituiert ist,

R^2 $C_1-C_6\text{-Alkyl}$ oder $C_3-C_4\text{-Cycloalkyl}$,

25

R^3 Methyl,

A Sauerstoff oder NH ,

und

5 R^4 C_6-C_{10} -Aryl, das mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Halogen, Formyl, Carboxyl, Carbamoyl, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluoromethoxy, Nitro, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, 1,3-Dioxa-propan-1,3-diyl, C_1-C_6 -Alkylthio und $-NR^7R^8$ substituiert sein kann,

10 worin

R^7 und R^8 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl oder C_1-C_6 -Alkylcarbonyl,

15 bedeuten,

sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei

20 R^1 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, das mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Oxo, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy und $-NR^5R^6$ substituiert sein kann,

25 wobei

R^5 und R^6 unabhängig voneinander C_1-C_6 -Alkyl oder

30 R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5 bis 8-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegeb-

nenfalls mit C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Hydroxyalkyl substituiert ist,

R² C₁-C₆-Alkyl,

R³ Methyl,

A Sauerstoff oder NH,

und

R⁴ Phenyl, das mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Halogen, C₁-C₆-Alkyl und C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein kann, bedeuten

sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 und 2, wobei

R¹ Thienyl, Furyl, Thiazolyl oder Pyridyl, die jeweils mit bis zu 2 unabhängig voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Oxo, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy und -NR⁵R⁶ substituiert sein können,

wobei

R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl oder

R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5 bis 8-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls mit C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Hydroxyalkyl substituiert ist,

R^2 C_1 - C_6 -Alkyl,

R^3 Methyl,

5

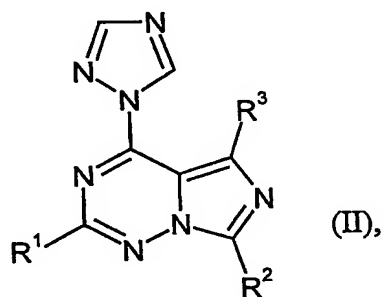
A Sauerstoff oder NH ,

R^4 Phenyl, das mit bis zu 3 C_1 - C_6 -Alkoxyresten substituiert ist, bedeuten

sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

10

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel

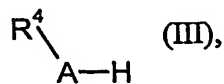


15

in welcher R^1 , R^2 und R^3 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen,

20

mit Verbindungen der Formel



in welcher R^4 und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen,

25

zu Verbindungen der Formel (I) umgesetzt und diese gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umgesetzt.

- 5 5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
- 10 6. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten.
- 15 7. Verwendung der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krebs und neurodegenerativen Erkrankungen.
- 20 8. Verwendung nach Anspruch 7, wobei die neurodegenerative Erkrankung die Parkinson'sche Krankheit ist.
9. Verfahren zur Bekämpfung von Krebs und neurodegenerativen Erkrankungen in Mensch oder Tier durch Verabreichung einer wirksamen Menge der Verbindungen aus Ansprüchen 1 bis 3.
10. Verfahren nach Anspruch 9, wobei die neurodegenerative Erkrankung die Parkinson'sche Krankheit ist.

Heterocyclisch substituierte Imidazotriazine

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Erfindung betrifft neue heterocyclisch substituierte Imidazotriazine, Verfahren zu ihrer Herstellung, und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere der Parkinsonschen Krankheit.